

T S1/7

1/7/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

001625244

WPI Acc No: 1976-59672X/197632

**Dental prophylactic compsn. - contg. polyphosphate(s) and polyvalent cation**

Patent Assignee: CARTER WALLACE INC (CART )

Number of Countries: 010 Number of Patents: 010

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
BE 837701	A	19760719				197632 B
NL 7600503	A	19760720				197632
NO 7600162	A	19760816				197637
DK 7600187	A	19760927				197643
FR 2297631	A	19760917				197647
SE 7600504	A	19761205				197652
ZA 7600272	A	19770202				197717
AT 7600654	A	19770715				197731
DE 2602981	A	19770728				197731
JP 52108029	A	19770910				197742

Priority Applications (No Type Date): US 75542011 A 19750117

Abstract (Basic): BE 837701 A

An oral compsn. for dental prophylaxis comprises at least one polyphosphate (I) and a polyvalent cation (II) pref. in aqs. soln.

Pref. (I) contains 2-20 phosphate gps. and (II) is a gp. ILA metal cation. A specifically claimed compsn. comprises 2 wt. % MgCl<sub>2</sub>.

USES/ADVANTAGES Daily use of the compsn. retards significantly the prodn. of tartar and stains from tobacco, tea, coffee and foodstuffs.

The compsn. may be formulated as a mouthwash or toothpaste. DETAILS

Pref. (I) is Na hexametaphosphate. (II) must be compatible with (I).

Derwent Class: D21

International Patent Class (Additional): A61K-007/16; A61K-031/66;

A61K-033/42

?

⑤

Int. Cl. 2:

**A 61 K 7/16**

⑱

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**DT 26 02 981 A 1**

⑪

# **Offenlegungsschrift 26 02 981**

⑫

Aktenzeichen:

P 26 02 981.2

⑬

Anmeldetag:

27. 1. 76

⑭

Offenlegungstag:

28. 7. 77

⑳

Unionspriorität:

⑳

㉑

㉒

—

⑤④

Bezeichnung:

Mittel zur dentalen Prophylaxe

⑦①

Anmelder:

Carter-Wallace, Inc., New York, N.Y. (V.St.A.)

⑦④

Vertreter:

Riebling, G., Dr.-Ing., Pat.-Anw., 8990 Lindau

⑦②

Erfinder:

Eilberg, Ralph G., New Brunswick, N.J.; Sendax, Victor J.;  
Judy, Kenneth W.M.; New York, N.Y.; Melger, Helga, Willingsboro;  
Schlichting, David A., Princeton; N.J. (V.St.A.)

**DT 26 02 981 A 1**

Patentansprüche  
-----

1. Orale Zusammensetzung für dentale Prophylaxe, gekenn z e i c h -  
n e t d u r c h ein Polyphosphat- und ein mehrwertiges Kation.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß das Polyphosphat und das mehr-  
wertige Kation in wässriger Lösung sind.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß das Polyphosphat von etwa  
2 bis etwa 20 Phosphat-Einheiten enthält.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, d a d u r c h  
g e k e n n z e i c h n e t , daß das mehrwertige Kation aus der  
Gruppe 11A von der periodischen Tabelle gewählt ist.
5. Orale Zusammensetzung zur dentalen Prophylaxe, g e k e n n -  
z e i c h n e t , durch 2Gewichtsprozent Natrium Hexametaphosphat  
und 2 Gewichtsprozent Magnesium Chlorid.

709830/0855

ORIGINAL INSPECTED

**DR.-ING. G. RIEBLING**  
**PATENTANWALT**

NACHGEREICHT

2602981

- 2 -

Mein Zeichen

C 284-14-Mi

Bitte in der Antwort wiederholen

Ihr Zeichen

Ihre Nachricht vom

899 Lindau (Bodensee)  
Rennle 10 · Postfach 3180

12. März 1976

Betreff: Carter-Wallace, Inc., 767 Fifth Avenue, New York, New York 10022/USA

Mittel zur dentalen Prophylaxe

Diese Erfindung betrifft Antistein-Bildung - Antifleck-Präparate zur Invivo-Verwendung, bestehend aus Polyphosphaten, verschiedener Kettenlänge und mehrwertigen Metallkationen. Um in dieser Erfindung verwendbar zu sein, müssen die Metallkationen mit Polyphosphaten in Lösung verträglich sein. Die polyphosphate mögen in der Länge von Pyrophosphat bis Polyphosphat-Gläsern von über 20 Phosphat-Einheiten in Länge reichen.

Das Vorkommen von Zahnstein in dem oralen Hohlraum ist ein Problem, das hauptsächlich Erwachsenen zugeordnet ist. Es ist das Endergebnis der Ersteinerung eines organischen Films, der auf den Zähnen vorhanden ist und Zahnfleck genannt wird. Das abgelagerte Mineral ist dasselbe, das in Zähnen gefunden wird, nämlich Hydroxyapatit.

709830/0855

- 2 -

Der mineralisierte Film ist etwas weniger Kristallin, als der Zahnschmelz und enthält ein organisches Grundmaterial. Das Auftreten von Zahnstein kann sowohl kosmetische als auch medizinische Schwierigkeiten ergeben. Er ist häufig gefärbt, wenn er sich bildet, was das Aussehen einer Person beeinträchtigt. Auch die Zähne von einigen Tieren entwickeln Zahnstein und Flecken und können Behandlung erfordern.

Außerdem ist es ein Reizmittel auf das Zahnfleisch und mag Entzündung, Schmerz, Bluten, Bakterienanfall und Zahnfleischrückgang verursachen, wenn an oder unter der Zahnfleischgrenze gebildet. Das endgültige Ergebnis ist häufig Krankheit mit begleitender Knochenresorption und Zahnausfall. Tatsächlich werden mehr Zähne durch Erwachsene wegen periodontaler Krankheit verloren, als irgendeine andere Ursache und Zahnstein wird als ein beitragender Hauptfaktor angesehen.

Zur gegenwärtigen Zeit kann Zahnstein durch 2 Verfahren kontrolliert werden (1) mechanisches Entfernen - - (2) chemische Verhütung oder Entfernungen. Das erste ist unerfreulich und erfordert die Dienste eines geübten Zahnkliniklers. Das zweite umfasst das Risiko des Verlustes von Zahnmineral, weil der Mineralgehalt der Zähne und Zahnstein dasselbe ist. Noch ist keine Chemikalie gefunden worden, die Zahnstein und kein Zahnmineral entfernt. Deshalb besteht die beste Annäherung auf dem Gebiet darin, die Zahnsteinbildung zu verhindern oder zu verzögern.

.4-

Außerdem mit Zahnstein verbundenem Zahnfleck entstehen Flecken auf Flächen von Zähnen, die nicht mit Stein verbunden sind. Dieser Fleck ist auch sehr schwierig zu entfernen und ruft ein schwerwiegendes kosmetisches Problem hervor. Zur gegenwärtigen Zeit werden diese Flecke nur durch ein profilaktisches Reinigen wirksam entfernt. Überraschend haben wir festgestellt, daß die tägliche Verwendung einer oral eingenommenen Zusammensetzung, die Magnesium-Chlorid und Natrium-Hexametaphosphat in variierenden Mengen enthält, die Fleckenbildung von Tabak, Tee, Kaffee und Speisen bedeutsam vermindert.

Die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung besteht aus Polyphosphat und einem mehrwertigen Kation. Wenn als eine Mundwäsche verwendet, sind die zwei <sup>in</sup> wässriger Lösung mit anderen Mundwaschzutaten. Wenn zu einem Zahnputzmittel dargelegt, sind die zwei Hauptbestandteile in konzentrierterer Form in einer Pâte vorhanden, die typische Bestandteile von Zahnputzmitteln enthalten, wie dargestellt. Zahnputzmittel und Mundwaschformulierungen sind in Tabelle I dargestellt. Obwohl eine Anzahl von mehrwertigen Metallkationen-Aktivität in diesen Präparaten zeigen, ist Magnesium die verträglichste mit löslichen Polyphosphaten, obwohl die Chelat-Aktivität für Kalzium gehämmt wird.

TABELLE I

## Produkt-Formulierungen

Mundwäsche

<u>Zutat</u>	<u>Gewichtsprozent</u>
Natrium Hexamethaphosphat	2.00
Mg $\text{Cl}_2 6\text{H}_2\text{O}$	2.00
Methyl Paraben	0,10
Sorbitollösung 70%	17.50
Geschmack-Norda EP-3881	0.90
Farbe -1 %-ige wässrige Stamm- lösung	
Warner- Jenkinson minze-grün Farb- ton No. 6505	0.20
Entionisiertes Wasser	77.30
	<u>100.00 %</u>
	=====

Zahnputzmittel

<u>Zutat</u>	<u>Gewichtsprozent</u>
Glas H (FMC Co.)	2.00
Mg $\text{Cl}_2 6\text{H}_2\text{O}$	2.00
Carboxymethylcellulose 7MF	1.00
Sorbitol Lösung 70%	18.00
Glyzerin	9.00
Natrium-Saccharin	0.30
Pluronic F-88	0.60
unlösliches Natrium Metaphosphat	40.00

entionisiertes Wasser	26.20
Methyl Paraben	0.10
Fries und Fries Spearmint 24434	0.80
	<hr/>
	100.00

Der Pegel der Verträglichkeit der verschiedenen mehrwertigen Metall-Kationen in wässriger Lösung mit Natrium Hexametaphosphat ist in Tabelle II dargestellt, welche die ungefähre Anzahl von Kation-Molen darstellt und die vollständige Löslichkeit mit Rly-phosphaten bei Zimmertemperatur angibt.

TABELLE II

<u>Kation (M/L)</u>	<u>Natrium Hexametaphosphat (M/L)</u>
Gadolinium .0164	.0164
Samarium .0164	.0164
Dysprosium .0164	.0164
Praxeodym .0164	.0164
Strontium .0164	.0164
Nickel .0656	.0328
Kupfer .0656	.0328
Kalzium .0656	.0328
Magnesium .0984	.0328
Eisen .0328	.0328

Diese mehrwertigen Kationen sind mit wenigstens 0.0164 Molen pro Liter (1% Lösung) und einem Molverhältnis von 1 : 1 oder besser verträglich. Unter jenen Ionen nicht verträglich bei diesem Pegel sind



-7-

Zink, Zinn und Wismuth.

Das am besten geeignete Polyphosphat ist hier Natrium-Hexamataphosphat, obwohl die Kettenlängen, die von Pyrophosphaten zu den Gläsern variieren, die 20 Phosphat-Einheiten übersteigen, ebenfalls Aktivität zeigen.

Der Mechanismus, durch welchen diese Präparate Steinbildung hängen oder verzögern, ist noch nicht vollständig verstanden, aber es ist möglich, einen zu verlangen. Das verfügbare Anzeichen gibt an, daß die Polyphosphat -Ketten an die Oberfläche von Hydroxyapatit Mikrokristallen binden, die sich im Zahnfleck bilden und an die Zahnoberfläche selbst. Die Kristalle werden daran gehindert, durch diese Bindung weiter zuzunehmen, um dadurch die Mineralisation des Fleckes zu verzögern, welcher nun weggebürstet werden mag. Sobald die Mineralisation einmal vollständig ist, mag der gebildete Stein nicht länger weggebürstet werden und muß durch einen geübten Fachmann entfernt werden. Deshalb, obwohl der bereits in dem Mund vorhandene Stein mit einer langsameren Geschwindigkeit zunimmt, wenn dieses Produkt verwendet wird, wird maximaler Nutzen verwirklicht, wenn eine dentale Prophylaxe vor der Verwendung des Produktes ausgeführt wird.

Evidence gibt an, daß negativ geladene mehrwertige Anionen, wie beispielsweise Karboxymethylcellulose und organische Polymere enthaltende Diphosphonat-Glieder auch an Hydroxyapatit adsorbieren. Jedoch diese Polymere adsorbieren auch nicht so fest wie Polyphosphate oder sind potentiell toxisch.

Der Wirkungsgrad dieser Erfindung kann sowohl in-Vitro als auch in-Vivo demonstriert werden. Das in-Vitro-Verfahren des Demonstrierens der Substantivität an Hydroxyapatit durch diese Erfindung besteht darin, den Effekt einer Testverbindung auf Säurelöslichkeit von pulverförmigem Hydroxyapatit oder einer extrahierten ganzen Zahnfläche. Das Vorgehen ist wie folgt:

50 mg von pulverisiertem Hydroxyapatit (HAP) wurde 10 Min. lang an 10 ml einer wässrigen Lösung ausgesetzt, in welcher das zu testende Präparat gelöst oder suspendiert war. Die Probe wurde zentrifugiert und der Überstand weggeschüttet. Das HAP wurde 2 mal mit Wasser gewaschen und dann 10 Min. Essigsäure (pH-Wert = 3) ausgesetzt. Die Aufschlammung wurde gefiltert und der Filter hielt das ungelöste HAP zurück. Als eine Kontrolle wurden 50 mg HAP, das nicht mit Wasser vorbehandelt worden ist, auch 10 Min. lang an Essigsäure (pH= 3) ausgesetzt und gefiltert. Alle Filtrate wurden auf gelöstes Phosphat durch das Fiske-Subarrow -Vorgehen wie folgt untersucht: Zu einer 0.2 ml-Teilmenge des Filtrates wurde zugesetzt 4.8 ml von 0.5 N  $H_2SO_4$ , worauf 0.7 ml Molybdat-Sulfat-Lösung (3.0 mg. Ammonium-Molybdat, 90 ml  $H_2O$ , 16 ml konzentrierte  $H_2SO_4$ ) und 0.3 ml reduzierendes Mittel (1.0 %, 2,4-Diaminophenol in 10%  $NaHSO_3$ ) folgte. Nach 5 Min. wurde die sich ergebende Farbe spektrometisch gemessen, um den Betrag von durch die Säure gelöstem Phosphat zu bestimmen. Die prozentuale Verminderung in der Säurelöslichkeit wurde mit Bezug auf die Kontrolle bestimmt. Einige der erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle I dargestellt. Daten wurden ebenfalls erhalten, unter Verwendung von extrahierten, menschlichen Zähnen anstelle von pulverisiertem

-9-

HAP.

Das Vorgehen, um die Säurelöslichkeit der Zähne zu bestimmen, war im wesentlichen dasselbe, wie für das pulverisierte HAP.

Die Ergebnisse solcher Studien sind in Tabelle III dargestellt.

TABELLE III

<u>Natrium Hexametaphosphat (M/L)</u>	<u>Kation (M/L)</u>	<u>% Verminderung der Säurelöslichkeit</u>
.0082	Magnesium .0246	24.3
.0164	Magnesium .0492	50.5
.0328	Magnesium .0984	50.5
.0164	Praseodym .0164	54.1
.0328	Nickel .0656	50.0
.0328	Kalzium .0656	52.5
.0164	Strontium .0164	50.0

Der obige Test demonstriert die Wesentlichkeit der Hexametaphosphat-Komplexe durch Messen einer Verminderung der Säurelöslichkeit von Hydroxyapatit. Ein direkteres Verfahren des Bewertens von Verbindungen auf Steinverminderung umfasst Vorbehandeln eines aus Speichel gebildeten Filmes, der in einer sogenannten "Kalzifizierenden Lösung" mineralisieren wird. Eine Testverbindung wird verwendet, um den Speichelfilm vorzubehandeln und die Menge von gebildeter Mineralie, wenn mit einem mit Wasser vorbehandelten Film verglichen, ist ein Maß der Wirksamkeit.

.0328	Kalzium .0656	62.6
.0164	Strontium .0164	63.2
.0328	Aluminium .0328	78.5

Die Ergebnisse in Tabelle IV zeigen, daß alle mehrwertigen Kationen die Mineralformation reduzieren.

Schließlich wurde die Sicherheit der obigen Präparate bezüglich der Lösung von Hydroxyapatit Zahnmineral bewertet, zusammen mit 3 führenden kommerziellen Zahnputzmitteln (Proben 14-16) mit der Verwendung von Kalzium-45 etikettiertem Hydroxyapatit. Das Verfahren war wie folgt: 20 mg des Kalzium-45 etikettiertem Hydroxyapatits wurde in 20 ml der Testslösung mit Rühren suspendiert. Nach einer Minute des Aussetzens wurde die Suspension unverzüglich gefiltert. Alle in einer Minute durch den Filter kommende Flüssigkeit wird gesammelt und eine 0.2 ml Teilmenge wird zur Scinillationszählung genommen. Der Betrag von Kalzium-45 in Lösung wird als ein Maß des Betrages von gelöstem Hydroxyapatit verwendet.

#### TABELLE V

##### Hydroxyapatit-Lösung

<u>Probe</u>	<u>Milligramm von gelöstem Hydroxyapatit x</u>
1. H <sub>2</sub> O	0.787
2. HMP 2%	12.2
3. Mg Cl <sub>2</sub> 6H <sub>2</sub> O	1.22
4. HMP 2%: MgCl <sub>2</sub> 6H <sub>2</sub> O 1 : 3 Mol-Verhältnis	3.45

Kalzium reduziert jedoch die Aktivität von Hexametaphosphat beim Verhindern des Kristall-Wachstumes und deshalb der Steinbildung.

Der Magnesium-Hexametaphosphat-Komplex wurde auch in-Vivo effektiv festgestellt. Eine Lösung, die 2% Natrium-Hexametaphosphat und 2%  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  enthält, verhinderte beträchtlich die Sammlung von Zahnstein und reduzierte effektiv die Entwicklung von Flecken.

Es versteht sich, daß verschiedene Einzelheiten der Formulierungen d.h. verwendeten Trägern in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen modifiziert werden können, ohne von den Prinzipien dieser Erfindung abzuweichen und es ist deshalb nicht beabsichtigt, den Schutz der vorliegenden Erfindung zu begrenzen, ausgenommen durch den Bereich der beigefügten Ansprüche.

Patentansprüche

-----